

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРУШКОВА Зинаида Владимировна

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ СЕРОТОНИНОВОГО ОБМЕНА  
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИШЕМИ-  
ЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

140005 - внутренние болезни  
/ диссертация на русском языке /

Автореферат  
диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Свердловск

- 1974 -

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРУШКОВА Зинаида Владимировна

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ СЕРОТОНИНОВОГО ОБМЕНА  
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИШЕМИ-  
ЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

I40005 - внутренние болезни  
/ диссертация на русском языке /

Автореферат  
диссертации на соискание учёной  
степени кандидата медицинских наук

Свердловск

- 1974 -

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии /заведующий - доктор медицинских наук, профессор С.С.БАРАЦ/ Свердловского Государственного медицинского института /ректор - доктор медицинских наук, профессор В.Н.КЛИМОВ/.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор С.С.БАРАЦ  
доктор медицинских наук, доцент Е.Д.РОДДЕСТВЕНСКАЯ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Т.Г.РЕНЁВА  
доктор биологических наук, профессор А.М.ГЕНКИН

Научное учреждение, давшее отзыв о работе, - Челябинский Государственный медицинский институт.

Автор реферат разослан "14" января 1975 г.  
Защита состоится "14" февраля 1975 г.  
на заседании клинического Учёного Совета Свердловского Государственного медицинского института /ул.Репина, 3/.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке медицинского института /ул.Ермакова, 17/.

Учёный секретарь Совета - доцент З.М.МЕЛЬНИКОВА

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний является одной из наиболее важных в современной медицине. Хотя в настоящее время достигнуты определённые успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, многие вопросы их патогенеза и механизма воздействия лекарственных средств ещё не решены.

В последнее время возрос интерес к изучению более тонких механизмов регуляции функций различных систем, особенно, сердечно-сосудистой, как в нормальных физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях.

Важная роль в нейрогуморальной регуляции функций организма принадлежит эндогенным биологически активным веществам, среди них существенное место занимает группа аминов, в которую входят и серотонин.

В течении последних десятилетий большое внимание уделяется изучению этих веществ. Их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний подвергается самому тщательному рассмотрению на разных уровнях, от молекулярного до целостного организма, однако, многое в этом вопросе остаётся ещё неразрешённым. Появление достаточно тонких методов оценки состояния обмена аминов позволяют ближе подойти к расшифровке ряда вопросов этиопатогенеза, клиники, а также лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в том числе гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда.

Выделенный в 1947-1948 году биологически активный амин-серотонин, обладающий весьма широким диапазоном действия, привлёк к себе особое внимание. Литературные данные свидетельствуют о несомненном участии серотонина в регуляции сердечно-сосудистой системы. Несмотря на противоречивые представления о механизме этого участия, есть основания считать, что нарушения обмена серотонина в организме могут быть источником патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Диапазон действия серотонина очень широк, о чём свидетельствуют результаты исследований в клинике и эксперименте /А.Д.Ноздрачев 1959, 1962; Т.С.Пасхина 1960; В.В.Меньшиков и Л.С.Бессалик 1963; В.В.Парин с соавторами 1965; Е.А.Громова 1965, 1966, 1970, 1972; В.З.Горкин 1966; В.В.Меньшиков 1967; А.Д.Макаров с соавторами 1967; Е.И.Плюхова 1972; V. Erspamer 1954, 1961; P.Gordon 1961, 1965; W.S. Pearl с соавт. 1963;

*S. Udenfriend* 1965; *U. Scapagnini* 1969; *M. L. Palma - Carlos* с соавт. 1970 и др./ Серотонин участвует в регуляции функций двигательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем; принимает непосредственное участие и воздействует опосредованно через другие системы и органы; велика роль серотонина в быстрых, жизненно важных реакциях организма-стрессовых процессах. Одним из важнейших действий серотонина является его участие в поддержании необходимого тонуса кровеносных сосудов в каждый конкретный момент жизнедеятельности организма в норме и патологии. Тот факт, что серотонин наряду с энтерохромаффинными клетками кишечника, секретируется некоторыми нервными клетками, в частности, гипоталамической области свидетельствует о единстве и неразрывности нейрогуморальной регуляции.

Имеющиеся в литературе сообщения о нарушениях в обмене серотонина при патологии сердечно-сосудистой системы весьма противоречивы. Определенным недостатком многих из выполненных исследований является то обстоятельство, что выводы в них основываются либо на изолированном изучении серотонинемии, либо мочевой экскреции 5-ОИУК вместо одновременного их определения и комплексной оценки.

В связи с тем, что содержание серотонина в плазме крови является лишь суммарным показателем отношения процессов его синтеза и распада и не даёт представления о соотношении связанной и свободной его фракций/ а именно последняя обладает биологической активностью/, нам представилось важным одновременно исследование конечного продукта серотонинового обмена 5-ОИУК, характеризующего скорость высвобождения амина из связанного состояния.

Почти нет сообщений, основанных на исследовании серотонинового обмена одним и тем же автором при гипертонической болезни, стенокардии и инфаркте миокарда, что позволяет более объективно проследить изменения его в сравнительном плане при этих формах сердечно-сосудистой патологии.

В настоящей работе перед нами стояли следующие основные задачи:

1. Выявить особенности в показателях серотонинового обмена у больных гипертонической болезнью, а также стенокардией

и инфарктом миокарда с учётом наличия или отсутствия при последних артериальной гипертонии.

2. Определить при этих заболеваниях характер взаимоотношений между показателями серотонинового обмена, свертывающей системы крови и липидного обмена.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 190 сердечно-сосудистых больных, среди них у 97 основным заболеванием была гипертоническая болезнь, у 93-х ишемическая болезнь сердца.

Гипертоническая болезнь I стадии /А.Д.Мясников, 1965/ была у 9 больных, II стадии у 80 /лабильная фаза - 37, стабильная - 43/, III стадии у 8 больных. Возраст больных от 18 до 76 лет, мужчин - 47, женщин - 50.

Коронарный атеросклероз I стадии имел место у 34 больных. Группу больных коронарным атеросклерозом II стадии /инфаркт миокарда/ составили 50 человек. С трансмуральным инфарктом было 36, с нетрансмуральным инфарктом - 14 больных. Среди лиц с инфарктом миокарда у 27 была гипертоническая болезнь. Коронарный атеросклероз III стадии диагностирован у 9 больных. Возраст от 33 до 78 лет, мужчин - 65, женщин - 28.

Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 46 лет.

В работе использованы 6 биохимических методов исследования.

1. Для оценки состояния серотонинового обмена проводилось: а/ определения содержания серотонина в плазме крови /мкг/мл/ флюорометрическим методом *S. Udenfriend* в модификации А.Д.Макарова и Э.А.Левина /1967/; б/ определение его основного метаболита 5-ОИУК в моче методом *S. Udenfriend* с совет. /1955/, *5-ОИУК-5-оксиндоуксусная кислота 6 мкг/сутки/*.

2. Исследование липидного обмена проводилось путём: а/ определения холестерина крови по методу Ильке /Ю.М.Неменов 1967/; б/ определения бета-липопротеидов крови турбидиметрическим методом по *Burstein, Samaille* в модификации М.Ледвиной /1960/.

3. О состоянии гемокоагуляции судили по а/ толерантности плазмы к гепарину /метод *Soulter, Bolloch* 1950, 1951/; б/ содержанию свободного гепарина крови /метод *R. Diptea* 1957/.

Всего проведено 860 исследований. Полученные фактические данные подвергнуты вариационно-статистической обработке, наряду с этим использовался метод корреляционного анализа.

В доступной нам литературе мы не встретили работ, где выяснились бы корреляционные связи между серотониновым обменом, с одной стороны, и показателями липидного обмена, свертывающей системы крови, с другой. Корреляционная связь определялась нами с помощью вычисления корреляционного отношения /2 /, по следующим формулам:

$$r_{\hat{x}y} = \frac{G_{mx}}{G_x} = \frac{\sqrt{\frac{4(\bar{x}y - \bar{x})^2}{n}}}{G_x} ; \quad r_{\hat{y}x} = \frac{G_{my}}{G_y} = \frac{\sqrt{\frac{x(\bar{y}x - \bar{y})^2}{n}}}{G_y}$$

Если корреляционное отношение /2 / равно 0,3, то это свидетельствует, что между сопоставленными признаками существует слабовыраженная взаимосвязь; от 0,31 до 0,5 - умеренная теснота связи; от 0,51 до 0,7 - заметная и от 0,71 и выше - высокая степень тесноты связи. Достоверность найденного корреляционного отношения определялась по таблице, приведенной в книге Л.С.Каминского "Статистическая обработка лабораторных и клинических данных". /Издание 2-е, 1964, 192/.

### СЕРТОНИН И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Влияние серотонина на сердечно-сосудистую систему представляется весьма сложным и многосторонним. Мало изученным остаётся пока вопрос о состоянии серотонинового обмена при гипертонической болезни, хотя сам факт открытия серотонина связан с обнаружением его активного влияния на сосудистый тонус. Установлено, что серотонин может оказывать как прессорный, так и депрессорный эффекты. В связи с этим высказывается предположение /F.Haddy, 1960; R.Hurwitz с соавт., 1961/, что конечный эффект, вероятно, зависит от исходного состояния реактивности сосудов.

Изучая серотониновый обмен при гипертонической болезни А.И.Воробьева с соавт. /1965/; В.М.Панченко с соавт. /1968/ не обнаруживала изменений в уровне серотонина крови.

Повышенный уровень серотонина у больных гипертонической

болезнью I и II стадии обнаружили З.М.Мамедалиева с соавт. /1972/; А.И.Токаренко /1973/, в Р.Х.Сабирава /1970/ с соавт. нашёл только в I стадии.

В.В.Меньшиков с соавт./1966/; М.И.Склярова /1967/; Р.Х.Сабирава /1970/ выявили повышение экскреции 5-ОИУК с мочой при гипертонической болезни.

Таким образом, приводимые в литературе данные о состоянии серотонинового обмена при гипертонической болезни противоречивы.

Факт изменения уровня содержания серотонина в крови в условиях стресса отмечен рядом авторов. Однако при гипертонических кризах, как известно, также являющихся стрессовыми состояниями, этот вопрос мало изучен. Об увеличении экскреции 5-ОИУК с мочой во время гипертонического криза сообщила Л.С.Бассалык с соавт./1966/. Понижение уровня серотонина в плазме крови при гипертонических кризах нашёл А.И.Токаренко /1973/.

Нам удалось у 26 больных одновременно исследовать содержание уровня серотонина в крови и экскреции его метаболита 5-ОИУК с мочой во время гипертонического криза и вне его.

При этом оказалось, что уровень серотонина в плазме крови во время гипертонического криза статистически достоверно снижен, а экскреция 5-ОИУК с мочой статистически достоверно повышена по сравнению с внекризовым периодом. Эти величины составили соответственно:  $0,163 \pm 0,015$ ;  $0,229 \pm 0,014$  при  $P < 0,002$ ;  $6,86 \pm 0,430$ ;  $5,62 \pm 0,215$  при  $P < 0,01$ . Ещё большая степень снижения содержания серотонина в плазме крови и повышения экскреции 5-ОИУК с мочой обнаруживается при сравнении этих показателей с таковыми контрольной группы / $P < 0,001$ ;  $P < 0,001$ /.

Получив убедительные подтверждения изменений показателей серотонинового обмена во время гипертонических кризов, мы в дальнейшем при оценке соответствующих данных по стадиям заболевания гипертонической болезни пользуемся лишь результатами исследований, проведенных у больных вне криза.

При исследовании серотонинового обмена в зависимости от стадии гипертонической болезни было обнаружено, что в I стадии содержание серотонина в плазме крови имеет тенденцию к -



повышению  $/0,274 \pm 0,043$ ; контроль -  $0,246 \pm 0,12$ ,  $P > 0,1$ /, а экскреция 5-ОИУК с мочой оказалась статистически достоверно повышенной  $/6,13 \pm 0,288$ ; контроль  $5,05 \pm 0,193$ ; при  $P < 0,002$ /.

Во II стадии содержание серотонина в плазме крови существенно не отличается от нормы  $/0,230 \pm 0,011$ ,  $P > 0,1$ /, в то время как экскреция 5-ОИУК с мочой остаётся статистически достоверно повышенной  $/5,61 \pm 0,188$  при  $P < 0,05$ /.

В III стадии уровень серотонина в плазме крови имеет тенденцию к повышению  $/0,286 \pm 0,052$ ,  $P > 0,1$ /, а экскреция 5-ОИУК с мочой не отличается от показателей контрольной группы  $/5,27 \pm 0,473$ ,  $P > 0,1$ /.

Полученные нами данные свидетельствуют о существовании явных сдвигов в показателях обмена серотонина как в плане развития гипертонической болезни, так и её течения. Наиболее чётко это подтверждается при изучении соответствующих данных в период гипертонических кризов. Это видно также из того факта, что независимо от характера течения болезни /криз, вне криза/ при гипертонической болезни I-II стадии имеется достоверное повышение экскреции 5-ОИУК с мочой. Обнаруженная нами тенденция к повышению концентрации серотонина в плазме крови при гипертонической болезни I стадии, может быть объяснена преобладанием в этой стадии функциональных нарушений. Возможно, что имеет значение и различное походное состояние сосуди-стого тонуса.

Заслуживает внимания, что с прогрессированием стадий заболевания выделение основного метаболита с мочой постепенно уменьшается. Создаётся впечатление, что наряду с этим в далеко зашедших стадиях гипертонической болезни в уровне серотонина крови выявляется тенденция к нарастанию. Возможно, что это обусловлено не увеличением синтеза серотонина как такового, а нарушением процесса дезаминирования.

Что касается механизма возможного участия серотонина в патогенезе гипертонической болезни, то он может быть обусловлен непосредственным суживающим влиянием на сосудистую стенку или опосредованно.

#### СЕРТОНИН И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Роль серотонина в патогенезе стенокардии представляет

большой интерес. В литературе в настоящее время имеются немногочисленные сообщения, касающиеся этого вопроса. При этом высказываются весьма противоречивые мнения. Так, *G.C. Reid* /1942/; В.И.Овсянников /1970/ указывают на вазоконстрикторное действие серотонина, а *G.M. Maxwell* /1959/ говорит о вазодилататорном действии серотонина на коронарные сосуды.

При исследовании количественного содержания серотонина в крови и 5-ОИУК в моче при стенокардии рядом авторов получены также разноречивые данные.

Так, Ю.А.Аншелевич /1964/, Л.И.Бассалык /1964/, В.М.Панченко, Т.М.Калишевская /1968/ не обнаружили существенных изменений в содержании серотонина у больных с признаками хронической коронарной недостаточности, исключая инфаркт миокарда.

Н.С.Бусленко, Н.А.Кузнецова /1969/ нашли при стенокардии повышение содержания серотонина в плазме крови и экскреции 5-ОИУК с мочой с увеличением частоты болевых приступов.

Л.С.Бассалык /1965/, Ю.Л.Васильев /1967/, А.Д.Визир с соавт. /1971/, С.Г.Потёмкина /1971/ отметили снижение содержания серотонина в крови у больных, страдающих стенокардией.

В.А.Люсов и соавторы /1972/ обнаружили снижение содержания серотонина в тромбоцитах во время приступа стенокардии в сравнении с днеприступным периодом.

По нашим наблюдениям уровень серотонина крови у больных коронарным атеросклерозом I и III стадии во внеболевом периоде имеет тенденцию к снижению  $0,215 \pm 0,014$ ,  $P > 0,05$ , в экскреции 5-ОИУК с мочой к повышению  $5,60 \pm 0,415$ ,  $P > 0,1$ .

Сниженная концентрация серотонина в плазме крови в начальной стадии заболевания  $0,206 \pm 0,017$ ,  $P > 0,05$  с прогрессированием коронарного атеросклероза возвращается к норме  $0,242 \pm 0,030$ ,  $P > 0,1$ . Уровень экскреции 5-ОИУК с мочой в этих группах оказался одинаковым /соответственно  $5,58 \pm 0,497$ ;  $5,68 \pm 0,039$ ,  $P > 0,1$ /, будучи по отношению к данным контрольной группы, несколько повышенным.

Сравнение содержания серотонина в плазме крови и экскреции 5-ОИУК с мочой с соответственными показателями контрольной группы  $0,246 \pm 0,012$ ;  $5,05 \pm 0,193$  выявило, что при стенокардии в период болевого приступа отмечается статистически достоверное снижение уровня серотонина в плазме крови

$/0,160 \pm 0,025$  при  $P < 0,002/$  и повышение экскреции его метаболита 5-ОИУК с мочой  $/7,26 \pm 0,595$  при  $P < 0,001/$ . Сравнение же этих величин с данными полученными в межприступном периоде  $/0,221 \pm 0,022; 5,84 \pm 0,517/$  свидетельствует о тенденции к снижению содержания серотонина в плазме крови  $/P > 0,05/$  и до - стовверном повышении экскреции 5-ОИУК с мочой  $/P < 0,05/$ . Существенной разницы содержания серотонина в плазме крови и 5-ОИУК в моче в межприступном периоде и контролем не получено  $/P < 0,1; P < 0,1/$ .

Из приведенных данных вытекает, что состояние стресса при коронарном атеросклерозе является фактором, сопровождающимся нарушением серотонинового обмена.

После проведенного лечения, к моменту выписки из стационара уровень серотонина в плазме крови составил  $0,208 \pm 0,019$ , а экскреции 5-ОИУК с мочой -  $5,34 \pm 0,356$ . Из приведенных данных видно, что концентрация серотонина в плазме крови сохраняет тенденцию к снижению  $/P > 0,05/$ , а экскреция 5-ОИУК не имеет существенной разницы  $/P > 0,1/$  при сопоставлении этих показателей с данными контрольной группы.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о понижении в целом уровня содержания серотонина в плазме крови у больных стенокардией и повышении экскреции 5-ОИУК с мочой. Однако, статистически достоверно и наиболее убедительно эти особенности выявляются лишь в болевом периоде заболевания.

Принимая во внимание имеющиеся в литературе сведения о гиперпродукции катехоламинов во время приступа стенокардии /Л.М.Зубаиров с соавт.1971, В.А.Львов с соавт. 1972/, с одновременным снижением серотонина в тромбоцитах /В.А.Львов/ мы полагаем, что выявленное нами снижение уровня серотонина крови в период болевого приступа можно объяснить блокированием серотонинсвязующих механизмов катехоламинами. Это способствует выходу серотонина в окружающую среду с последующим его дезаминированием, о чём свидетельствует обнаруженное нами повышение экскреции 5-ОИУК с мочой. Правомерность такого объяснения подтверждается результатами исследования И.Н.Данилова /1972/, изучавшего метаболизм катехоламинов и серотонина в тканях животного организма.

В литературе приводятся разноречивые данные и о количест-

венных изменениях содержания серотонина в крови при инфаркте миокарда. Так, Л.Г.Малая /1967/, Ю.М.Васильев /1967/, Л.И.Алейникова и А.И.Савельев /1971/, А.И.Савельев /1972/ нашли снижение уровня содержания серотонина в крови в остром периоде инфаркта миокарда.

В.М.Панченко, Т.М.Калишевская /1968/, *E. Sendoroff* с соавт./1962/ обнаружили в первую неделю заболевания инфарктом миокарда повышение уровня содержания серотонина в плазме крови.

Н.И.Семенович, Н.Г.Чупеева /1966, 1971/ указывают на резкое снижение содержания серотонина в плазме крови в первые два дня от начала заболевания. Они же нашли изменения содержания серотонина в зависимости от сроков исследования и тяжести заболевания, а также величины очага некроза.

В.А.Люсов с соавт./1972/ нашёл у больных острым инфарктом миокарда снижение уровня серотонина в тромбоцитах, причём это снижение было более выражено, чем у больных с хронической коронарной недостаточностью.

Таблица I

Содержание серотонина в плазме крови у больных инфарктом миокарда в зависимости от обширности поражения сердечной мышцы.

	I день	2-4 дни	5-7 дни	II-III нед.	IV-V нед.	При выписке
Усред-	0,071±	0,218±	0,248±	0,392±	0,270±	0,236±
ненные	0,005	0,017	0,032	0,024	0,029	0,025
данные	P<0,001	P>0,1	P>0,1	P<0,001	P>0,1	P>0,1
Транс-	0,069±	0,221±	0,268±	0,434±	0,295±	0,238±
мур.	0,006	0,023	0,052	0,031	0,046	0,038
инфаркт	P<0,001	P>0,1	P>0,1	P<0,001	P>0,1	P>0,1
Нетран-	0,075±	0,211±	0,227±	0,311±	0,242±	0,233±
смур.	0,009	0,027	0,031	0,039	0,035	0,028
инфаркт	P<0,001	P>0,1	P>0,1	P>0,1	P>0,1	P>0,1
мио-карда						

P - по отношению к контрольной группе

Таблица 2

Экскреция 5-ОИУК с мочой у больных инфарктом миокарда в зависимости от обширности поражения сердечной мышцы

Срок от нач. заболевания	I день	2-4 дни	5-7 дни	2-3 нед.	4-5 нед.	При выписке
Гр. обследов.						
Усредненные данные	6,69 <sup>±</sup> 0,507 P<0,01	6,42 <sup>±</sup> 0,540 P<0,025	6,40 <sup>±</sup> 0,628 P<0,05	9,35 <sup>±</sup> 0,632 P<0,001	6,26 <sup>±</sup> 0,337 P<0,002	5,55 <sup>±</sup> 0,413 P>0,1
Трансмур. инфаркт миокарда	6,75 <sup>±</sup> 0,824 P<0,05	7,06 <sup>±</sup> 0,681 P<0,01	6,44 <sup>±</sup> 0,952 P>0,1	10,53 <sup>±</sup> 0,825 P<0,001	6,68 <sup>±</sup> 0,352 P<0,001	5,90 <sup>±</sup> 0,597 P>0,1
Нетрансмур. инфаркт миокарда	6,61 <sup>±</sup> 0,765 P<0,05	4,75 <sup>±</sup> 1,272 P>0,1	6,35 <sup>±</sup> 0,859 P>0,1	6,67 <sup>±</sup> 0,846 P<0,1	5,82 <sup>±</sup> 0,850 P>0,1	5,09 <sup>±</sup> 0,484 P>0,1

P - по отношению к контрольной группе

При анализе динамики изменений серотонинового обмена в зависимости от обширности поражения миокарда нами установлена однонаправленность изменений в той и другой группах /см. таблицу 1, 2 /.

Таким образом, изменения в серотониновом обмене при инфаркте миокарда носят фазный характер в зависимости от сроков заболевания. Они выражаются в понижении уровня серотонина в плазме крови в остром периоде /особенно в I-ый день/ с восстановлением до нормы к концу I недели и последующим нарастанием его в подостром периоде. После VI недели заболевания показатели серотонинемии вновь возвращаются к норме. Содержание 5-ОИУК было повышенным во все периоды заболевания /с различной степенью достоверности/ наиболее высокое содержание отмечено в I-ый день и в подостром периоде.

В случаях трансмурального поражения сердечной мышцы изменения показателей серотонинового обмена были более четко выра-

женными, чем в группе, в которую вошли случаи нетрансмуральных инфарктов.

Анализ полученных нами данных о состоянии серотонинового обмена показал, что как при гипертонических кризах и в период болевого приступа стенокардии, так и в остром периоде инфаркта миокарда отмечается снижение содержания серотонина в плазме крови и увеличение экскреции 5-ОИУК в моче, что позволяет думать о весьма сходном механизме серотонинового обмена при этих состояниях. Общим для них является фактор стрессовой реакции, во время которой особенно важно учитывать взаимодействие серотонина с другими биогенными моноаминами, в частности, с катехоламинами.

Однако заслуживает внимания, что при инфаркте миокарда в 1-ые сутки заболевания нет полного параллелизма между степенью снижения содержания серотонина в крови и количеством, выделяемой с мочой 5-ОИУК, как это имеет место в период гипертонического криза или болевого приступа стенокардии. Это заставляет предполагать, что в острейшем периоде инфаркта миокарда в механизме изменения серотонинового обмена играют роль два фактора: возникающая стрессовая ситуация, с одной стороны, и выход серотонина в некротизированный участок сердечной мышцы, с другой.

Таблица 3

Содержание серотонина в плазме крови у больных инфарктом миокарда в различные периоды заболевания с учетом наличия или отсутствия гипертонической болезни.

Сроки от нач. заболевания	I день	2-4 дни	5-7 дни	2-3 нед.	4-5 нед.	При выписке
Гр. обследов.						
Инфаркт миокарда с гиперт. болезнью	0,072 <sup>±</sup> 0,007 P<0,001	0,245 <sup>±</sup> 0,036 P>0,1	0,252 <sup>±</sup> 0,043 P<0,1	0,341 <sup>±</sup> 0,029 P<0,01	0,253 <sup>±</sup> 0,026 P>0,1	0,202 <sup>±</sup> 0,023 P>0,05
Инфаркт миокарда без гиперт. болезни	0,071 <sup>±</sup> 0,008 P<0,001	0,201 <sup>±</sup> 0,021 P>0,05	0,243 <sup>±</sup> 0,050 P>0,1	0,437 <sup>±</sup> 0,039 P<0,001	0,294 <sup>±</sup> 0,045 P>0,1	0,272 <sup>±</sup> 0,040 P>0,1

P — по отношению к контрольной группе

Таблица 4

Экскреция 5-ОИУК с мочой у больных инфарктом миокарда в различные периоды заболевания с учётом наличия или отсутствия гипертонической болезни.

Сроки от нач. заболевания	I день	2-4 дни	5-7 дни	2-3 нед.	1У-У нед.	При выписке
Гр.обследов.						
Инфаркт миокарда с гиперт.блез.	7,29 <sup>±</sup> 0,588 P<0,001	6,39 <sup>±</sup> 1,048 P>0,1	6,92 <sup>±</sup> 0,847 P<0,05	8,40 <sup>±</sup> 1,028 P<0,002	6,29 <sup>±</sup> 0,562 P<0,05	5,88 <sup>±</sup> 0,587 P>0,1
Инфаркт миокарда без гиперт.блезни	5,92 <sup>±</sup> 0,512 P>0,1	6,44 <sup>±</sup> 0,774 P>0,05	6,29 <sup>±</sup> 1,176 P>0,1	10,43 <sup>±</sup> 0,778 P<0,001	6,12 <sup>±</sup> 0,822 P>0,1	5,2 <sup>±</sup> 0,474 P>0,1

P - по отношению к контрольной группе

Сопоставляя данные исследования серотонинового обмена у больных инфарктом миокарда с учётом наличия или отсутствия у них гипертонической болезни, можно констатировать, что уровень серотонина крови в I-ый день болезни у обеих групп одинаково снижен /таблица 3/, а экскреция 5-ОИУК с мочой у больных инфарктом миокарда с наличием гипертонической болезни была достоверно повышенной как по отношению к контрольной группе, так и к группе больных инфарктом миокарда без гипертонической болезни /таблица 4/.

Приведенные данные позволяют полагать, что при сопутствующей инфаркту гипертонической болезни дезаминирование серотонина проходит более активно, вероятно, в связи с повышенной потребностью в серотонине, необходимом для упорядочения метаболических процессов в пораженной сердечной мышце при гипертонической болезни.

Заслуживает также внимания характер изменения серотонинового обмена в подостром периоде. Так, при инфаркте миокарда в сочетании с гипертонической болезнью содержание серотонина в крови в этот период ниже, чем у больных без гипертонической болезни. Учитывая более высокий уровень активности симпатoadреналовой системы при гипертонической болезни, факт более низкого содержания серотонина у I-ой группы больных возможно

обусловлен более активным участием катехоламинов в обмене серотонина.

#### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРОТОНИНОВОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ.

До настоящего времени взаимосвязь серотонинового и липидного обменов почти не изучалась. В доступной нам литературе мы встретили лишь единичные сообщения, касающиеся этого вопроса. Так, В.А.Смирнов и И.К.Тобоев /1970/ отмечают, что содержание серотонина и 5-ОИУК заметно повышается при атеросклерозе. По данным А.Д.Визир с соавт./1971/, у больных атеросклерозом содержание серотонина значительно снижено.

При изучении вопросов о взаимосвязи липидного и серотонинового обменов мы учитывали наличие или отсутствие биохимического синдрома активной фазы атеросклероза /гиперхолестеринемии и гипербетапопротеинемии/.

Данные, полученные при изучении взаимосвязи липидного и серотонинового метаболизма, указывают, что при повышенных показателях холестерина / $274,4 \text{ мг}\% \pm 10,028$ / и В-липопротеидов крови / $690,81 \text{ мг}\% \pm 41,19$ / отмечается и более высокое содержание серотонина / $0,256 \pm 0,025$ /. В то же время у лиц с нормальным содержанием холестерина / $200,1 \pm 4,73$ / и В-липопротеидов / $440 \text{ мг}\% \pm 19,88$ / уровень серотонина в сравнении с нормой оказался сниженным /соответственно:  $0,169 \pm 0,021$ ;  $0,246 \pm 0,012$ ,  $P < 0,01$ /. Статистически достоверных различий в уровне экскреции 5-ОИУК в анализируемых группах не обнаружено, как в сравнении с контрольной группой так и между собой /соответственно  $5,85 \pm 0,54$ ;  $5,43 \pm 0,54$ ;  $P_1 < 0,1$ ;  $P_2 > 0,1$ /.

При изучении корреляционной зависимости между показателями липидного и серотонинового обменов нам удалось установить, что имеется умеренно выраженная связь между уровнем серотонина и холестерина в крови / $r = 0,377$ ; при  $P < 0,02$ / и уровнем серотонина и В-липопротеидов / $r = 0,366$ ; при  $P < 0,05$ /. Более заметная корреляционная зависимость установлена между показателями экскреции 5-ОИУК с мочой и уровнем холестерина в крови, где корреляционное отношение составило  $r = 0,519$ ; при  $P < 0,01$ . Между показателями экскреции 5-ОИУК с мочой и уровнем В-липопротеидов крови обнаружена умеренно выраженная корреляционная зависимость / $r = 0,409$ ; при  $P < 0,01$ /.



Неоднородные данные прослеживаются в литературе и непосредственно в вопросе – серотонин и свертывающая система крови.

Так, *P. Correll* с соавт. /1952/, *H.E. Hutchison* с соавт. /1959/, В.В.Меньшиков с соавт. /1971/ отрицают какое либо влияние данного биогенного амина на свертывание крови.

По данным *W.L. Milne* с соавт. /1957/, Н.Я.Лагутиной и Г.А.Черновой /1961/, Р.С.Кузденбаева /1967/, Г.А.Зиновьева /1969/, А.В.Фельдбаум /1970/, А.И.Савельев /1972/ серотонин принимает участие в процессе гемостаза, хотя в настоящее время ещё нет полной ясности о точке его приложения и о конкретном механизме действия.

Для изучения роли серотонина в процессе свертывания крови нами были проанализированы показатели гемокоагуляции и серотонинового обмена у 30 больных коронарным атеросклерозом, не лечившихся антикоагулянтами.

Анализируя наши данные в плане влияния серотонина на гемостаз, мы установили, что у больных атеросклерозом, имеющих повышенное содержание серотонина отмечалось относительное усиление свертывающего потенциала крови. Это проявилось повышением толерантности крови к гепарину и снижением свободного гепарина в сравнении с результатами подгруппы больных, имеющих пониженное содержание серотонина/соответственно: серотонин –  $0,325 \pm 0,034$ ; свободный гепарин крови –  $8,25 \text{ ед/мл} \pm 0,617$ ; толерантность плазмы к гепарину –  $257,5 \text{ сек.} \pm 22,728$ ;  $P$  подгруппа:  $0,12 \pm 0,01$ ;  $9,25 \text{ ед/мл} \pm 0,553$ ,  $P < 0,05$ ;  $307,5 \text{ сек.} \pm 26,445$ ,  $P > 0,1$ ).

Наряду с этим проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить, что между показателями серотонина крови и свободного гепарина имеется заметная корреляционная зависимость, о чём можно судить по величине корреляционного отношения и степени его надежности  $r = 0,554$  при  $P < 0,01$ /.

Заслуживает внимания, что зависимость между показателями экскреции 5-ОИУК и свободным гепарином крови, по данным корреляционного анализа, оказалась также заметной  $r = 0,643$  при  $P < 0,01$ /. Зависимость между толерантностью плазмы к гепарину и уровнем серотонина крови оказалась умеренной выраженной  $r = 0,371$  при  $P < 0,05$ /; корреляционная зависимость между толерантностью плазмы к гепарину и экскрецией 5-ОИУК

с мочой обнаружена более тесной  $r = 0,606$  при  $P < 0,01$ .

В целом результаты выполненного исследования отражают участие серотонина в регуляции сосудистого тонуса и становлении гипертонии, показывают однонаправленность сдвигов в метаболизме серотонина при гипертонической и ишемической болезнях в стрессовых ситуациях /гипертонический криз, приступ стенокардии, острейший период инфаркта миокарда/. Это позволяет предполагать наличие тесной взаимосвязи серотонина с другими биологически активными веществами и регулирующими системами, в частности, симпато-адреналовой.

### ВЫВОДЫ

1. На основании изучения серотонинового обмена у 190 больных /97 с гипертонической болезнью, 43 со стенокардией и 50 с инфарктом миокарда/ и у 80 практически здоровых лиц выявлено, что при отмеченной патологии наблюдаются определённые сдвиги в показателях серотонинемии и мочевой экскреции 5-ОИУК.

2. При гипертонических кризах развивается достоверное снижение содержания серотонина в плазме крови и повышение экскреции 5-ОИУК с мочой по сравнению с докризовым периодом и с контрольной группой.

3. Содержание серотонина в плазме крови у лиц с гипертонической болезнью I стадии имеет тенденцию к повышению, при статистически достоверном повышении количества 5-ОИУК экскретируемой с мочой. При гипертонической болезни II стадии содержание серотонина в плазме крови существенно не отличается от нормы, в то время как экскреция 5-ОИУК с мочой остаётся статистически достоверно повышенной. При гипертонической болезни III стадии содержание серотонина в плазме крови имеет тенденцию к повышению, а экскреция 5-ОИУК с мочой не отличается от нормы.

4. У больных стенокардией в болевом периоде отмечена тенденция к снижению содержания серотонина в плазме крови и статистически достоверно повышается уровень экскреции 5-ОИУК с мочой по сравнению с безболевым периодом.

5. Сдвиги в серотониновом обмене при инфаркте миокарда носят разный характер. Они характеризуются понижением уровня

серотонина в плазме крови в остром периоде /особенно в первый день/ с восстановлением до нормы к концу первой недели и последующим нарастанием его в подостром периоде. После шестой недели заболевания показатели серотонинемии вновь возвращаются к норме.

Содержание 5-ОИУК в моче было повышенным во все периоды инфаркта миокарда. Наиболее высокий уровень отмечен в первый день заболевания и в подостром периоде.

6. В случаях трансмурального поражения сердечной мышцы изменения показателей серотонинового обмена были более чётко выраженными, чем в группе больных с нетрансмуральными инфарктами.

7. Экскреция 5-ОИУК с мочой в первые сутки заболевания у больных инфарктом миокарда, развившемся на фоне гипертонической болезни, была достоверно повышена по сравнению с группой больных инфарктом миокарда без гипертонической болезни.

В подостром периоде инфаркта миокарда обнаружена более низкая серотонинемия у больных с гипертонической болезнью.

8. У больных коронарным атеросклерозом при высоких показателях содержания в крови холестерина и В-липопротеидов отмечается и более высокий уровень серотонинемии, чем у лиц с нормальными показателями холестерина и В-липопротеинемии.

9. Между показателями серотонинемии и гемокоагуляции /толерантность плазмы к гепарину, содержание свободного гепарина/ выявлена корреляционная зависимость, свидетельствующая об относительном увеличении коагуляционного потенциала крови с ростом содержания серотонина в крови.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Изучение серотонинового обмена в норме и при сердечно-сосудистой патологии. В сб.: "Материалы 32-й и 33-ей годовичных научных сессий СГМИ". Свердловск, 1970, 132-133. Совместно с С.С.Барац.
2. О некоторых гуморальных нарушениях при ишемической болезни сердца. В кн.: "Вопросы реактивности физиологических систем организма". Труды УШ конференции Уральского межобластного общества патофизиологов. Свердловск, 1972, 84-87. Совместно с С.С.Барац, И.М.Хейнонен, С.А.Иорданиди.
3. К изучению серотонинового обмена при гипертонической болезни. В кн.: "Новое в патогенезе и лечении гипертонической болезни и гипертонических состояний". УІ Всероссийская конференция терапевтов. Тезисы докладов. Москва, 1972, 36-37.
4. Ишемическая болезнь сердца и некоторые гуморальные нарушения /андролены, катехоламины, серотонин/. В сб.: "Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца". Тезисы докладов. Новокузнецк, 1972, 20-21. Совместно с С.С.Барац, И.М.Хейнонен, С.А.Иорданиди.
5. Некоторые гуморальные нарушения в клинике ишемической болезни сердца. В сб.: "Ишемическая болезнь сердца". Тезисы ІУ межобластной конференции терапевтов Урала и Приуралья. Свердловск, 1972, 7-9. Совместно с С.С.Барац, С.А.Иорданиди, Н.Н.Платоновой, И.М.Хейнонен, Л.П.Ястребовой.
6. К изучению серотонинового обмена при ишемической болезни сердца. В сб.: "Ишемическая болезнь сердца". П-ой Всесоюзный съезд кардиологов. Тезисы докладов. Москва, 1973, т.І, 206-208.
7. Серотонинемия и мочева́я экскреция 5-ОИУК у больных стенокардией и инфарктом миокарда. /Статья принята к опубликованию в кн.: "Гуморальные изменения при ИБС". Свердловск, 1975/.

Материалы диссертации доложены на:

1. годовых научных сессиях Свердловского медицинского института, Свердловск, 1970, 1971, 1973 г.г.
2. 8-ой межобластной конференции патофизиологов Урала, Свердловск, 1972 г.
3. объединенной научной сессии Института Кардиологии им. А.Л.Мясникова АМН СССР и Новокузнецкого института усовершенствования врачей, Новокузнецк, 1972 г.
4. 4-ой межобластной конференции терапевтов Урала и Приуралья, Свердловск, 1972 г.
5. 9-ой научной кардиологической конференции, Свердловск, 1972 г.
6. II-ом Всесоюзном съезде кардиологов, Москва, 1973 г.